

Neuroblastoma Perinatal – Um Desafio para o Neonatologista

Perinatal Neuroblastoma – A Challenge for the Neonatologist

Alexandra Oliveira¹, Mónica Jerónimo¹, Margarida Fonseca², Fátima Heitor¹, Gabriela Mimoso²

1. Hospital Pediátrico de Coimbra, Coimbra

2. Maternidade Bissaya-Barreto, Coimbra

Acta Pediatr Port 2015;46:136-9

Resumo

O neuroblastoma é o tumor maligno mais frequente no período neonatal. O diagnóstico pré-natal tem aumentado devido à qualidade da ecografia obstétrica, que permite a deteção de formações de pequenas dimensões nas glândulas suprarrenais. Apresentam-se os casos clínicos de quatro recém-nascidos com o diagnóstico de neuroblastoma perinatal. Dois recém-nascidos apresentaram imagens quísticas pré-natais na suprarrenal, estavam assintomáticos ao nascimento e o diagnóstico foi sugerido pela vigilância imagiológica. Outro recém-nascido não apresentava alterações nas ecografias pré-natais mas, ao nascer, era evidente distensão abdominal com massa palpável, cuja avaliação imagiológica sugeriu neuroblastoma. No quarto recém-nascido, o diagnóstico de neuroblastoma foi evocado na gravidez. Estes últimos dois recém-nascidos faleceram após início de terapêutica imediata cirúrgica e/ou quimioterapia. As imagens quísticas da suprarrenal no período perinatal constituem um desafio diagnóstico, devendo ser sempre considerada a hipótese de neuroblastoma, mesmo quando o recém-nascido está assintomático.

Palavras-chave: Neuroblastoma; Diagnóstico Pré-Natal

Abstract

Neuroblastoma is the most frequent malignant tumour in the neonatal period. Prenatal diagnosis has improved due to advances in obstetric ultrasound quality, allowing the detection of small masses in the adrenal glands.

Four newborns with perinatal neuroblastoma are described. Two presenting prenatal adrenal cysts were asymptomatic at birth and the diagnosis was suggested during follow-up. Another newborn with no prenatal anomalies presented a palpable abdominal mass at birth, and imaging studies suggested a neuroblastoma. In the fourth, neuroblastoma was diagnosed during pregnancy. The last two newborns died despite immediate surgical/chemotherapy treatment.

Perinatal adrenal cysts remain a diagnostic challenge. Neuroblastoma should always be considered, even in asymptomatic masses.

Keywords: Neuroblastoma; Prenatal Diagnosis

Introdução

O neuroblastoma (NB) perinatal tem apresentação no período pré-natal ou nos primeiros três meses de vida e é o tumor maligno mais frequente no período neonatal.¹⁻⁴ O seu diagnóstico pré-natal tem aumentado, devido a melhor vigilância ecográfica na gravidez.^{2,3,5}

A sua principal localização é na glândula suprarrenal, particularmente à direita.^{1,3-6} Apresenta-se habitualmente como uma massa (sólida, quística ou mista) na ecografia do terceiro trimestre.^{1,3,7} Outros diagnósticos diferenciais devem ser considerados (hemorragia / abscesso suprarrenal, sequestro pulmonar extralobar, quisto broncogénico ou anomalias renais).^{2-4,7}

A hemorragia suprarrenal é a principal causa de alteração ecográfica suprarrenal no recém-nascido, sendo o seu diagnóstico habitualmente efetuado no segundo ou terceiro trimestre de gravidez ou nos primeiros dias de vida.^{1,3} A distinção entre NB quístico e hemorragia suprarrenal pode ser um verdadeiro desafio, mas a massa quística, cujo componente sólido aumenta progressivamente, tem maior probabilidade de ser um NB.⁸ O NB perinatal é habitualmente assintomático, sendo um achado ecográfico na maioria dos casos.²⁻⁷ Mais raramente, a doença disseminada pode complicar-se de hidropsia ou sofrimento fetal.^{3,4,7}

Ao nascer, o exame objetivo é habitualmente normal, mas podem ser evidentes distensão abdominal com massa palpável e hepatomegália secundária a metástases.²⁻⁵ Outras manifestações menos comuns são insuficiência respiratória, nódulos cutâneos e anemia.³

O doseamento das catecolaminas urinárias pode ser útil no diagnóstico, mas o seu aumento pode não ocorrer no tumor de pequena dimensão.^{1,3,5,7}

A cintigrafia com ¹²³I-metiliodobenzilguanidina (¹²³I-MIBG) é útil para o diagnóstico, estadiamento e avaliação de

resposta à terapêutica.^{3,6} A ressonância magnética (RM) e a tomografia computadorizada (TC) abdominal permitem avaliar as dimensões do tumor, extensão regional e à distância.^{3,6} O mielograma determina o envolvimento da medula óssea.^{3,6}

Existem marcadores biológicos de evolução desfavorável, como a amplificação do oncogene MYC-N e a presença de diploidia.^{1-3,6,7}

O *International Neuroblastoma Staging System* (INSS) (Tabela 1) permite a classificação do NB.^{3,5,6,9} Os estadios 1 e 2 representam cerca de 90% dos casos.³ Mais recentemente, o *International Neuroblastoma Risk Group Staging System* (INRGSS) combinado com outros fatores (idade, histologia, MYC-N, anomalias 11q e ploidia da célula tumoral) tem implicações terapêuticas e prognósticas.^{5,10} Na doença localizada com bom prognóstico, a ressecção cirúrgica ou a atitude expectante podem ser opções válidas. Existem cada vez mais casos descritos (sobretudo NB quístico de pequenas dimensões), em que se verificou regressão ecográfica espontânea.^{1,3,5,6} Na doença disseminada poderá ser necessária associação de quimioterapia.^{3,4} A exceção é o estadio 4S, que na ausência de amplificação do oncogene MYCN, regride espontaneamente na maioria dos casos.⁶

Os autores apresentam a experiência da sua maternidade através do estudo descritivo de quatro casos clínicos, cuja suspeita de NB foi equacionada pela equipa de obstetria e neonatologia no período de 1 de janeiro de 2006 a 31 de dezembro de 2013.

Casos Clínicos

Primeiro caso clínico

Gravidez com identificação de imagem quística na suprarrenal direita sugestiva de hemorragia, na ecografia obstétrica às 37 semanas (Fig. 1A). Nasceu bem às 38 semanas, com um exame objetivo sem alterações. A ecografia abdominal ao primeiro mês de vida confirmou uma massa quística suprarrenal com 4,3 cm de maior diâmetro (Fig. 1B), pelo que realizou TC, no qual a imagem era compatível com hemorragia da suprarrenal (Fig. 1C). Ao mês e meio de vida, efetuou RM que

mostrou massa sólida (3,4 x 1,4 cm) com componente hemorrágico (Fig. 1D) e posteriormente ¹²³I-MIBG captante sugestivo de NB estadio 1 (INSS). O doseamento de ácido vanilmandélico (VMA) foi sempre normal. Foi realizada ressecção laparoscópica da suprarrenal direita. A histologia revelou NB nodular de baixo índice mitótico. O estudo citogenético não revelou amplificação de MYC-N. Após seguimento de oito anos, a criança encontra-se bem.

Segundo caso clínico

Gravidez sem complicações, com identificação às 33 semanas de gestação de uma massa quística (1,6 x 1,8 x 1,9 cm) na glândula suprarrenal direita (Fig. 2A). Nasceu bem às 41 semanas, com um exame objetivo sem alterações. A ecografia ao segundo dia de vida mostrou uma massa quística heterogénea na suprarrenal direita e a TC abdominal efetuada na primeira semana de vida (Fig. 2B e C) não permitiu distinção entre NB e hemorragia da suprarrenal. Manteve controlo ecográfico e realizou RM aos 3 meses, visualizando-se massa sólida compatível com NB (Fig. 2D). O ¹²³I-MIBG foi captante sugestivo de NB estadio 1 (INSS). O doseamento do VMA urinário foi sempre normal. Foi efetuada ressecção laparoscópica da suprarrenal direita aos 3,5 meses. A histologia revelou agregados de neuroblastos de baixo índice mitótico. O estudo citogenético não revelou amplificação de MYC-N. Após um ano de seguimento, a criança encontra-se bem.

Terceiro caso clínico

Gravidez sem complicações, em que a última ecografia efetuada às 32 semanas era normal. Ao nascer, necessitou de reanimação e apresentava abdómen distendido com massa sólida bilateral palpável. Realizou ecografia e TC abdominal no primeiro dia, que revelaram massa sólida heterogénea retroperitoneal / toraco-abdominal e hepatomegalia com metástases, o que sugeria o diagnóstico de NB 4/4S (INSS). Iniciou quimioterapia (etoposídeo, carboplatina, dexametasona) por não existirem condições cirúrgicas, sem resposta favorável. Apresentou insuficiência respiratória de agravamento progressivo, vindo a falecer ao 20º dia de vida.

Tabela 1. Descrição simplificada do estadiamento de acordo com o *International Neuroblastoma Staging System* (INSS)⁹ e o *International Neuroblastoma Risk Group Staging System* (INRGSS)^{5,10}

INSS	INRGSS	Descrição
1 e 2	L1	O tumor pode ser facilmente ressecado
3	L2	O tumor rodeia órgãos vitais ou vasos sanguíneos e será de difícil ressecção
4	M	Como o anterior, terapêutica agressiva é necessária na abordagem da doença
4S	MS	Mínima ou nenhuma intervenção é necessária

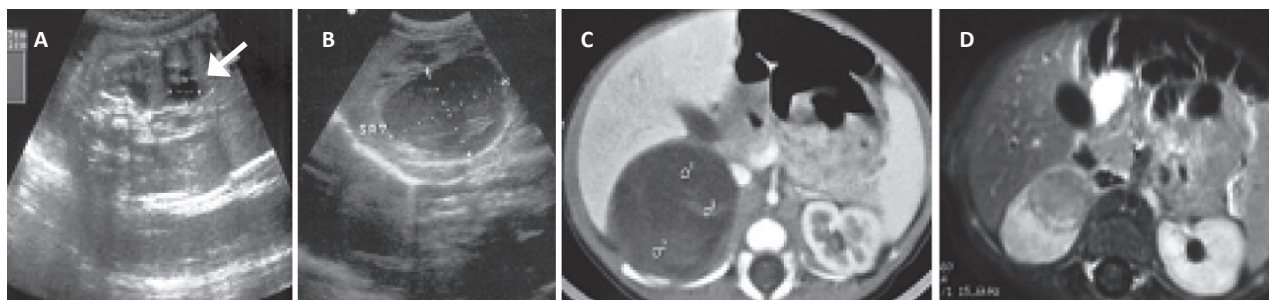


Figura 1. (A) Ecografia pré-natal do terceiro trimestre: massa quística na glândula suprarrenal direita; (B) Ecografia pós-natal no primeiro mês: massa quística suprarrenal de maior diâmetro de 4,3 cm; (C) TC abdominal no primeiro mês: massa quística sugestiva de hemorragia da suprarrenal; (D) RM no primeiro mês e meio: massa sólida (3,4 x 1,4 cm) com componente hemorrágico.

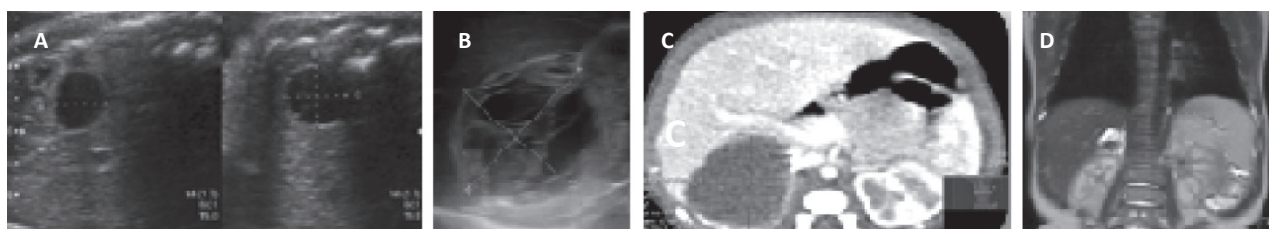


Figura 2. (A) Ecografia pré-natal do terceiro trimestre: massa quística na glândula suprarrenal direita (16 x 18 x 19 mm); (B) Ecografia pós-natal ao segundo dia de vida: massa quística heterógena na glândula suprarrenal direita sugestiva de neuroblastoma ou hemorragia da suprarrenal; (C) TC abdominal ao quarto dia de vida: massa quística na suprarrenal direita; (D) RM ao terceiro mês de vida: massa expansiva com área sólida compatível com neuroblastoma.

Quarto caso clínico

Gravidez com ecografia obstétrica às 21 semanas a mostrar rim esquerdo de dimensões aumentadas e área indiferenciada no polo superior. Foi efetuada RM fetal às 29 semanas por aumento das dimensões da estrutura renal, sendo visualizada massa retroperitoneal (7,6 x 6,7 x 5,8 cm) sobre o rim esquerdo, que comprimia as estruturas adjacentes, sendo aspeto sugestivo de NB. Os pais foram esclarecidos do diagnóstico e prognóstico, e dado que se tratava de uma lesão confinada ao polo superior do rim, optaram por prosseguir a gravidez. Manteve vigilância ecográfica, mas às 33 semanas o quadro complicou-se com hidropsia fetal pelo que foi decidida cesariana. Ao nascer, necessitou de reanimação e ventilação mecânica e ao exame objetivo apresentava abdómen distendido e massa sólida palpável bilateral. Por síndrome compartimental abdominal com compromisso hemodinâmico / ventilatório, foi realizada cirurgia de emergência com remoção parcial do tumor, sendo constatada a presença de metástases hepáticas, NB 4/4S (INSS). O estudo citogenético não revelou ampliação de MYC-N. Iniciou quimioterapia (etoposídeo, carboplatina, dexametasona), mas faleceu ao terceiro dia de vida.

Discussão

Os casos apresentados constituem extremos do NB perinatal. Os primeiros ilustram a dificuldade em esta-

belecer a etiologia de uma massa quística suprarrenal pré-natal. As ecografias iniciais foram efetuadas pelo neonatologista, sendo referenciados às equipas de imagiologia e oncologia pelas características ecográficas encontradas. A avaliação imagiológica na fase inicial não foi conclusiva, mas o aumento do componente sólido foi sugestivo de NB. O ^{123}I -MIBG foi importante para o diagnóstico. O doseamento do VMA urinário foi normal, demonstrando a sua utilidade limitada. A evolução foi concordante com a literatura, com a cirurgia a permitir resolução da doença, após vigilância imagiológica em que não se verificou regressão do NB.

Os últimos casos ilustram o NB disseminado com pior prognóstico. O terceiro reflete a natureza rapidamente progressiva da doença invasiva, já que a última ecografia pré-natal não apresentava alterações, mas ao nascimento, cinco semanas depois, existia uma massa sólida extensa que não respondeu à terapêutica instituída.

A quarta situação ilustra doença disseminada com sintomas fetais (hidropsia) e síndrome compartimental abdominal pós-natal. É de salientar, neste caso, a precocidade das alterações na ecografia pré-natal. Neste caso, a equipa de diagnóstico pré-natal incluía o oncologista, além do neonatologista, sendo os pais esclarecidos do diagnóstico e da evolução possível.

Na nossa maternidade, as ecografias cerebrais, as cardíacas funcionais e as renais de rastreio são realizadas por neonatologista. Nas duas primeiras crianças, os achados imagiológicos permitiram equacionar o diagnóstico de

NB, sendo os recém-nascidos orientados para a equipa de oncologia pediátrica. No terceiro caso, o exame objetivo foi fundamental para o diagnóstico de NB e no último, o papel do neonatologista foi essencial na articulação da equipa obstétrica com a oncologia.

Em conclusão, nas massas suprarrenais perinatais a avaliação imagiológica e laboratorial inicial pode não ser conclusiva, mas a suspeição clínica mantida após o nascimento é fundamental para a orientação destes recém-nascidos.

Conflitos de Interesse

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Correspondência

Alexandra Oliveira
alexandra.raquel@gmail.com

Recebido: 31/08/2015

Aceite: 18/12/2015

Referências

1. Acharya S, Jayabose S, Kogan SJ, Tugal O, Beneck D, Leslie D, et al. Prenatally diagnosed neuroblastoma. *Cancer* 1997;80:304-10.
2. Ho PTC, Estroff JA, Kozakewich M, Shamberger RC, Lillehei CW, Grier HE, et al. Prenatal detection of neuroblastoma: a ten year experience from Dana Farber Cancer Institute and Children's Hospital. *Pediatrics* 1993;92:358-64.
3. Nuchtern JG. Perinatal neuroblastoma. *Semin Pediatr Surg* 2006;15:10-6.
4. Dhir S, Wheeler K. Neonatal neuroblastoma. *Early Hum Dev* 2010;86:601-5.
5. Kostyrka B, Li J, Soundappan SV, Cassey J, Alvaro F, Dalla Pozza L, Kumar R. Features and outcomes of neonatal neuroblastoma. *Pediatr Surg Int* 2011;27:937-41.
6. Park JR, Eggert A, Caron H. Neuroblastoma: biology, prognosis

and treatment. *Hematol Oncol Clin North Am* 2010;24:65-86.

7. Sauvat F, Sarnacki S, Brisse H, Medioni J, Rubie H, Aigrain Y, et al. Outcome of suprarenal localized masses diagnosed during the perinatal period. *Cancer* 2002;94:2474-80.

8. Eo H, Kim JH, Jang KM, Yoo SY, Lim GY, Kim MJ, et al. Comparison of clinico-radiological features between congenital cystic neuroblastoma and neonatal adrenal hemorrhagic pseudocyst. *Korean J Radiol* 2011;12:52-8.

9. Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, Carlsen NL, Castel V, Castelberry RP, et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol* 1993;11:1466-77.

10. Cohn SL, Pearson ADJ, London WB, Monclair T, Ambros PF, Brodeur GM, et al, INRG Task Force. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG task force report. *J Clin Oncol* 2009;27:289-97.